



GRAD PRO VYNÁLEZY  
A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

**229929**  
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 22 04 82  
(21) (PV 2878-82)  
(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 04 81  
(1035/81) Maďarská lidová republika  
(40) Zveřejněno 15 09 83  
(45) Vydáno 15 11 86

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 307/93  
C 07 C 177/00  
//A 61 K 31/557

(72)  
Autor vynálezu

SZÁNTAY CSABA dr., NOVÁK LAJOS dr., BUDAPEŠT, ASZÓDI JÓZSEF,  
GÖD-FELSŐ, SIMONIDESZ VILMOS dr., GALAMBOS GÉZA,  
KOVÁCS GÁBOR dr., VIRÁG SÁNDOR dr., STADLER ISTVÁN dr.,  
KÖRMÖCZY PÉTER dr., BUDAPEŠT (MLR)

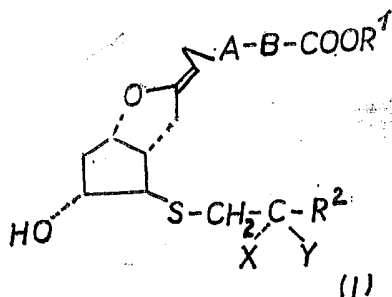
(73)  
Majitel patentu

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,  
BUDAPEŠT (MLR)

## (54) Způsob výroby opticky aktivních nebo racemických derivátů 13-thiaprostacyklinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových  
opticky aktivních a racemických derivátů  
13-thiaprostacyklinu obecného vzorce I



kde

R<sup>1</sup> znamená ekvivalent farmaceuticky  
vhodného kationtu nebo alkylovou skupinu  
s 1 až 4 atomy uhlíku,

R<sup>2</sup> znamená alkylovou skupinu se 4 až 7  
atomy uhlíku nebo fenoxy-methylovou skupi-  
nu,

—A—B— znamená skupinu —CH<sub>2</sub>—CH<sub>2</sub>—,  
jeden ze symbolů X a Y znamená vodík a  
druhý znamená hydroxyskupinu, nebo X a  
Y společně znamenají skupinu —O—CH<sub>2</sub>—  
—CH<sub>2</sub>—O—.

Biologicky aktivní nové sloučeniny obec-  
ného vzorce I, připravené způsobem podle

2

vynálezu, je možno považovat za stabilizo-  
vané analogy biologicky vysoce účinné pro-  
stacyklinu. Prostacyklin byl poprvé popsán  
v roce 1976 (S. Honcada a spol.: Nature,  
263, str. 663). Struktura této sloučeniny by-  
la brzy objasněna [R. A. Johanson a spol.:  
Prostaglandines, 12, str. 915 (1976)]. Pros-  
tacyklin je meziproduktem metabolismu ky-  
seliny arachidonové a vyznačuje se již ve  
velmi malém množství velmi silnými a cen-  
nými farmaceutickými účinky. Z těchto ú-  
činků se zdá být nejúčinnější inhibiční úči-  
nek shlukování krevních destiček a vasodi-  
latační účinek. Vzhledem k těmto účinkům  
je možno prostacyklinu použít jako léčiva  
pro zabránění a léčení anomálií krevního o-  
běhu, v dnešní době se tak často vyskytují-  
cích, jako je arterioskleróza a trombóza. V  
odborné literatuře bylo o klinickém použití  
prostacyklinu uveřejněno několik pojedná-  
ní (viz například J. R. Vane a S. Bergsröm:  
Prostacyclin, Raven Press, New York 1979).

Nejdůležitější překážkou praktického po-  
užití prostacyklinu je jeho obzvláště velká  
nestabilita. Ačkoliv chemicky nejchoulo-  
stivějším místem molekuly prostacyklinu je  
enoletarová struktura (C<sub>5</sub> až C<sub>9</sub>) — v pří-  
tomnosti vnějšího nebo vnitřního zdroje pro-  
tonů se molekula prostacyklinu rychle roz-  
kládá za vzniku x-oxoprostaglandinu F<sub>2α</sub> →

— je jeho metabolismus obzvláště rychlý. V organismu se prostacyklin rychle deaktivuje enzymovou soustavou prostaglandindehydrogenázy za oxidace strukturní jednotky C13 až C20. Prostacyklin je v podobě volné klinické zkoušky se používá v podobě svých solí a esterů.

Jedním ze způsobu stabilizace prostacyklinu je provést strukturní změny v jeho molekule, které snižují účinek enzymové soustavy prostaglandindehydrogenázy.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, vyrobené způsobem podle vynálezu obsahují místo dvojné vazby mezi uhlíky v poloze 13,14 atom síry a methylenovou skupinu. Vzhledem k tomu, že místem napadení enzymovou soustavou dehydrogenázy je poloha 15 a 13-14, může následkem změny podle vynálezu být molekula této sloučeniny jen v menší míře substrátem enzymové soustavy prostacyklindehydrogenázy, přičemž cenná farmakologická účinnost prostacyklinu zůstává zachována.

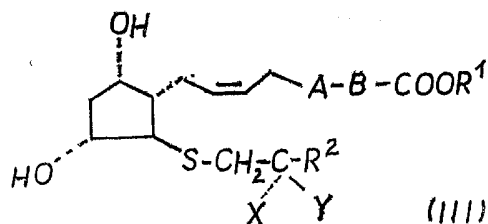
Nové sloučeniny obecného vzorce I vyrobené způsobem podle vynálezu inhibují v plazmě, izolované z mužské krve a bohaté krevními destičkami, shlukování krevních destiček, vyvolané adenosindifosfátem v množství  $1 \times 10^{-6}$  mol, při koncentraci 50 až 100 mg/ml (ID<sub>50</sub>) — měřeno Bornovou metodou —, což odpovídá desetíně až padesátině účinku prostacyklinu-2. V plazmě izolované z králíčí krve a bohaté krevními destičkami, je možno dosáhnout 50% inhibice shlukování, vyvolaného adenosindifosfátem o koncentraci  $1 \times 10^{-4}$  molu/ml, při použití esterů sloučenin obecného vzorce I s koncentrací 1 až 10  $\mu$ g/ml a při použití solí s koncentrací 500 až 900 mg/ml.

Účinek sloučenin obecného vzorce I, kterým působí na krevní tlak koček narkotizovaných pentobarbituralem odpovídá přibližně setině účinku prostacyklinu-2, tj. je o dva řády menší než účinek prostacyklinu-2.

Jak inhibiční účinek proti shlukování, tak i účinek snižující krevní tlak se vyznačují souvislostí mezi dávkou a účinkem.

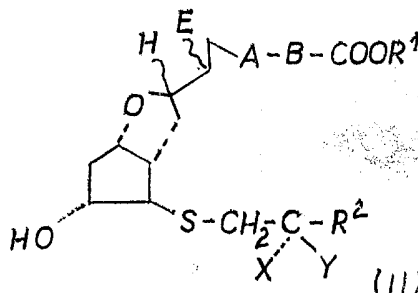
Obdobně jako prostacyklin-2 mají sloučeniny obecného vzorce I kontrakční účinek na průdušnici morčete. Tato účinnost je přibližně o jeden řád nižší než účinnost prostacyklinu-2.

Způsob podle vynálezu k výrobě sloučenin obecného vzorce I spočívá v tom, že se derivát 13-thiaprostaglandinu obecného vzorce III



kde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $-A-B-$ , X a Y mají výše uvedený význam, nechá reagovat s přítomností zásady s halogenačním činidlem, vzniklý derivát 5-halogen-13-thiaprostacyklinu obecného vzorce II



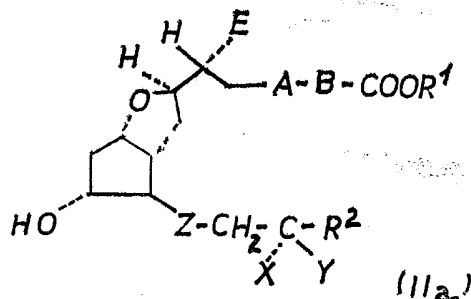
kde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $-A-B-$ , X a Y mají výše uvedený význam a

E znamená atom halogenu, jestliže E znamená atom bromu, pak po oddělení endoisomeru, a jestliže E znamená atom jodu, pak v podobě směsi isomerů se nechá reagovat s organickou nebo anorganickou zásadou, a popřípadě se ochranná skupina ve významu symbolu X a/nebo Y odstraní hydrolýzou a/nebo se popřípadě převede získaný derivát 13-thiaprostacyklinu obecného vzorce I ve svou sůl nebo se uvolní ze své soli.

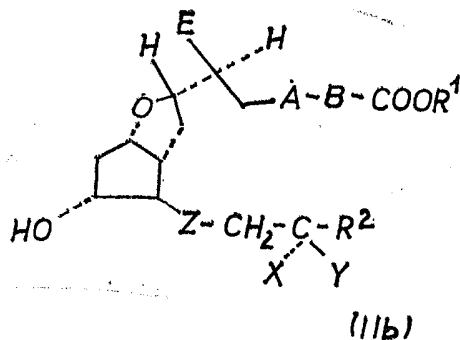
Cyklizaci je možno provést pomocí halogenačního činidla, s výhodou jodu. Reakce se provádí v přítomnosti nepříliš silné zásady, s výhodou v přítomnosti uhličitanu draselného nebo hydrogenuhličitanu sodného. Reakční teplota je s výhodou v rozmezí asi od 0 °C do 30 °C. Jako reakčního prostředí je možno použít organických rozpouštědel, zejména dichlormethanu nebo chloroformu. Surový produkt, izolovaný extrakcí z reakční směsi, je možno přecistit chromatograficky.

Použitím jodu vzniká exoisomer obecného vzorce IIa



kde

$R^1$ ,  $R^2$ , X, Y,  $-A-B-$ , Z a E mají výše uvedený význam, v množství nad 95 %; endoisomer obecného vzorce IIb



kde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $-A-B-$ ,  $X$ ,  $Y$ ,  $E$  a  $Z$  mají výše uvedený význam, vzniklý v množství přibližně 4 %, se nemusí oddělovat.

Při použití bromačních činidel činí množství vzniklého endoisomeru obecného vzorce IIb přibližně 10 %. V tomto případě se endoisomer oddělí chromatograficky na koloně a k výrobě derivátů prostacyklinu obecného vzorce I se použije exoisomerů.

Část sloučenin obecného vzorce III, použitých jako výchozí látka, je známa z belgického patentu č. 828 925; 13-thiaprostaglandin-13-oxidu, obsahující na místě symbolu  $Z$  skupinu  $-SO-$ , které v tomto belgickém patentu nejsou popsány, je možno připravit z příslušných derivátů 13-thiaprostaglandinu, obsahujících na místě symbolu  $Z$  atom síry, pomocí mírného oxidačního činidla (například jodistanu sodného) ve vodně-alkoholickém prostředí, s výhodou ve směsi vody s methanolem.

Dehydrohalogenaci derivátů 5-halogen-13-thiaprostacyklinu obecného vzorce II, kde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $-A-B-$ ,  $X$ ,  $Y$  a  $Z$  znamenají výše uvedený význam a  $E$  znamená atom halogenu, s výhodou bromu nebo jodu, je možno provést pomocí organické nebo anorganické zásady, s výhodou pomocí 1,5-diazabicyklo-[4,3,0]non-5-enu v bezvodém aprotickém rozpouštědle, s výhodou v toluenu nebo alkoholu, nebo v nepřítomnosti rozpouštědla. Reakční teplota je v rozmezí 25 až 150 °C, s výhodou 100 až 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I, izolované z reakčního prostředí promytím, vysušením a oddestilováním rozpouštědla, není obvykle třeba dále čistit. Kdyby se přesto mělo čištění provést, lze to učinit chromatograficky na koloně, s výjimkou volných kyselin.

Výraz „farmaceuticky přijatelný kation“ se vztahuje na ekvivalent takových jednomocných, dvoumocných nebo třímocných pozitivních nábojů, které v živoucím organismu nevyvolávají žádné nežádoucí vedlejší účinky v dávkách, odpovídajících sloučeninám podle vynálezu. Farmaceuticky vhodnými kationty mohou být s výhodou kationty alkalických kovů (například sodíku, draslíku, lithia), kationty kovů alkalických zemin (například vápníku, hořčíku), kationtů hliníku, amonný kation nebo jednomocné nebo

vícemocné amoniové ionty, odvoditelné od různých organických aminů (například tris-(hydroxymethyl)amoniový ion).

Výrazem „alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci“ se rozumějí methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek.butylová a terc.butylová skupina. „Alkylovými skupinami se 4 až 7 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci“ mohou být jednotlivé butylové, amylové, hexylové a heptylové.

Výrazem „organická zásada“ se rozumějí lineární, rozvětvené nebo cyklické alkylaminy, obsahující jeden nebo několik atomů dusíku, s výhodou 1,5-diazabicyklo(4,3,0)non-5-en nebo triethylamin. „Anorganické zásady“ je možno odvodit od alkalických kovů nebo od kovů alkalických zemin; jako je příklad možno uvést alkoholáty, hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhlíčitany atd.

Alkoholy, jichž lze použít při způsobu podle vynálezu, obsahují s výhodou 1 až 5 atomů uhlíku. Jako aprotických rozpouštědel je možno výhodně použít aromatických uhlovodíků, jako je benzen nebo toluen, nebo halogenovaných uhlovodíků, jako je chloroform, dichlormethan atd.

Jako halogenačních činidel je možno v prvé řadě použít elementárních halogenů, jako je brom nebo jod. K uvedenému účelu je však možno použít i jiných halogenačních činidel, známých z organické chemie, jako jsou například N-bromsukcinimid nebo interhalogeny.

Vynález dále popisuje farmaceutické preparáty, které jako účinnou složku obsahují alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I spolu s vhodnými, inertními, obvyklými farmaceutickými nosiči.

Příprava těchto farmaceutických preparátů se provádí o sobě známými postupy farmaceutického průmyslu.

Vynález je blíže objasněn dále uvedenými příklady provedení, aniž by jeho rozsah byl jimi omezen.

#### Příklad 1

Příprava methylesteru 13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2

A) Příprava methylesteru 5-jod-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-1

K roztoku 102 mg (0,314 mmolu) methylesteru 13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu  $F_{2a}$  v 6 ml bezvodého dichlormethanu se za míchání přidá 118 mg (0,44 mmolů) dvakrát sublimovaného jodu, načež se přidá roztok 130 mg (0,94 mmolu) uhličitanu draselného ve 20 ml vody. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 15 až 20 hodin. Pak se přidává thiosíran sodný tak dlouho, až zmizí zbarvení vyvolané jodem. Poté se organická fáze oddělí a vodná vrstva se extrahuje

je 5 ml dichlormethanu. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Zbývající olejovitá kapalina se vysuší chromatograficky na koloně (silikagel G, eluční činidlo: směs chloroformu s acetonem 7 : 3). Tím se získá 105 mg v záhlaví uvedené sloučeniny, což odpovídá výtěžku 65 %.

Po chromatografování obsahuje produkt více než 95 % exoisomeru obecného vzorce IIa a přibližně 4 % endoisomeru vzorce IIb.

$R_f(\text{exoisomer}) = 0,79$ ;

$R_f(\text{endoisomer}) = 0,90$ .

IČ spektrum (NaCl):

3400, 1720, 1460, 1360, 1220, 1160, 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta =$

0,89 (3H, m),  
1,3 (6H, m),  
3,68 (3H, s),  
4,0 (4H, mc.),  
4,6 (2H, m).

Hmotové spektrum:

$M^+$  514 (<1 %),  
 $m/e$  496 (2, M-18),  
369 (3, M-18-1),  
255 (22),  
223 (54),  
205 (6),  
191 (18),  
173 (7),  
148 (21),  
143 (20),  
111 (37),  
108 (59),  
91 (14),  
81 (71),  
54 (100).

B) Příprava methylesteru 13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2

V atmosféře argonu se k roztoku 142 mg (0,276 mmolu) methylesteru 5-jod-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-1 ve 20 ml bezvodého toluenu přidá 0,172 g (1,38 mmolu) bezvodého 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu. Reakční směs se pak v atmosféře argonu zahřívá hodinu pod zpětným chladičem, načež se ochladí, dvakrát promyje 2% vodným roztokem uhličitanu draselného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Získá se 106 mg čistého methylesteru 13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2.

$R_f = 0,87$  (na destičce ze silikagelu, zpracované triethylaminem; eluční činidlo: směs chloroformu s acetonem 7 : 3, obsahující tuhý uhličitán draselný).

IČ spektrum (NaCl):

3350, 1730, 1635, 1440, 1360, 1220, 1150, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  spektrum ( $\text{CDCl}_3$ -pyridin- $D_5$ ):

0,84 (3H, m),  
1,3 (6H, m),  
3,58 (3H, s),  
4,6 (2H, mc).

Hmotové spektrum:

$M^+$  396 (8 %),  
 $m/e$  368 (13, M-18),  
355 (7),  
239 (22),  
221 (44),  
196 (45),  
143 (63),  
121 (13),  
111 (72),  
83 (24),  
79 (38),  
55 (100).

## Příklad 2

Příprava methylesteru 15-epi-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2

A) Příprava methylesteru 15-epi-5-jod-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-1

K roztoku 159 mg (0,409 mmolu) methylesteru 15-epi-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu  $F_{2\alpha}$  ve 12 ml dichlormethanu se přidá nasycený vodný roztok 340 mg (4,1 mmolu) hydrogenuhličitanu sodného. Pak se při teplotě 0 °C za intenzivního míchání přikape roztok 114 mg (0,45 mmolu) dvakrát sublimovaného jodu ve 3 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě 0 °C a 10 hodin při teplotě místnosti. Poté se k reakční směsi přidává thiosíran sodný tak dlouho, až zmizí zbarvení způsobené jodem. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatograficky na koloně (silikagel G; směs chloroformu s acetonem 7 : 3). Výtěžek odpovídá 59 %.

Po chromatografickém přečištění obsahuje produkt více než 95 % exoisomeru vzorce IIa a 4 % endoisomeru vzorce IIb.

$R_f(\text{exo}) = 0,67$ ;

$R_f(\text{endo}) = 0,78$ .

IČ spektrum (NaCl):

3400, 1720, 1460, 1360, 1220, 1160, 1050  $\text{cm}^{-1}$ .

Hmotové spektrum:

$M^+$  514 (<1 %),  
 $m/e$  496 (1, M-18),  
 369 (4, M-18-I),  
 255 (20),  
 223 (58),  
 205 (7),  
 191 (17),  
 173 (7),  
 148 (21),  
 143 (22),  
 111 (38),  
 108 (60),  
 91 (14),  
 81 (71),  
 54 (100),  
 45 (60).

B) Příprava methylesteru 15-epi-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2

K roztoku 94 mg (0,18 mmolu) methylesteru 15-epi-5-jod-13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-1 v 10 ml bezvodého toluenu se v atmosféře dusíku přidá 0,112 g (0,9 mmolu) bezvodého 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu. Pak se reakční směs v dusíkové atmosféře zahřívá hodinu pod zpětným chladičem, načež se ochladí na teplotu místnosti, dvakrát promyje 2% vodným roztokem uhličitane draselného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 68 g v záhlaví uvedené sloučeniny v čistém stavu. Výtěžek odpovídá 98 %.

$R_f = 0,82$  (na destičce ze silikagelu, zpracované triethylaminem; eluční činidlo: směs chloroformu s acetonem 7 : 3, obsahující tuhý uhličitane draselný).

IČ spektrum (NaCl):

3350, 1720, 1635, 1440, 1360, 1220, 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  spektrum ( $\text{CDCl}_3$ -pyridin- $D_5$ ):  $\delta$

0,86 (3H, m),  
 1,3 (6H, m),  
 3,62 (3H, s),  
 4,6 (2H, mc).

Hmotové spektrum:

$M^+$  386 (7),  
 $m/e$  368 (13, M-18),  
 355 (6),  
 239 (21),  
 221 (35),  
 196 (28),  
 195 (12),  
 143 (43),  
 138 (12),  
 137 (10),  
 131 (12),  
 121 (29),  
 115 (15),  
 111 (50),

109 (14),  
 97 (16),  
 95 (22),  
 83 (21),  
 81 (20),  
 79 (33),  
 67 (19),  
 59 (18),  
 55 (100),  
 43 (25),  
 41 (53).

Příklad 3

Příprava ethylenketalu methylesteru 13-thia-13,14-dihydro-15-dehydroprostacyklinu-2

A) Příprava ethylenketalu methylesteru 5-jod-13-thia-13,14-dihydro-15-dehydroprostacyklinu-2

K roztoku 147 mg (0,341 mmolu) ethylenketalu methylesteru 13-thia-13,14-dihydro-15-dehydroprostaglandinu  $F_{2\alpha}$  v 7 ml dichlormethanu se přidá roztok 140 mg (1,02 mmolu) uhličitane draselného v 1 ml vody a pak roztok 112 mg (0,443 mmolu) dvakrát sublimovaného jodu ve 2 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá 15 hodin při teplotě místnosti, načež se přidává nasycený vodný roztok thiosíranu sodného tak dlouho, až zmizí zbarvení způsobené jodem. Organická fáze se oddělí a vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem. Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se přečistí chromatograficky na koloně (silikagel; směs chloroformu s acetonem 7 : 3). Získá se 120 mg v záhlaví uvedené sloučeniny, což odpovídá výtěžku 64 %.

Po chromatografickém zpracování obsahuje produkt více než 95 % exoisomeru vzorce IIa.

$R_{f(\text{exo})} = 0,86$ ;  
 $R_{f(\text{endo})} = 0,92$ .

IČ spektrum (NaCl):

3370, 1720, 1440, 1410, 1360, 1220, 1180, 1160, 1110, 1060, 1040  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$

0,9 (3H, m),  
 1,3 (6H, m),  
 3,68 (3H, s),  
 4,0 (5H, mc),  
 4,6 (2H, mc).

Hmotové spektrum:

$M^+$  556 (<1 %),  
 $m/e$  497 (2),  
 496 (8),

495 (23),  
494 (100),  
463 (4),  
438 (4),  
386 (7),  
368 (7),  
254 (8),  
223 (11),  
209 (8),  
189 (8),  
144 (4),  
143 (35),  
127 (7),  
115 (10),  
111 (38),  
99 (36),  
91 (13),  
81 (28),  
79 (34),  
71 (27),  
55 (40),  
44 (51).

B) Příprava ethylenketalu methylesteru 13-thia-13,14-dihydro-15-dehydroprostacyklinu-2

K roztoku 77 mg (0,136 mmolu) ethylenketalu methylesteru 5-jod-13-thia-13,14-dihydro-15-dehydroprostacyklinu-1 v 10 ml bezvodého toluenu se v atmosféře argonu přidá 0,084 g (0,679 mmolu) bezvodého 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enu, načež se reakční směs v atmosféře argonu zahřívá 1 hodinu pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, dvakrát promyje 2% nasyceným roztokem uhličitanu draselného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 58 g v záhlaví uvedené sloučeniny ve výtěžku odpovídajícím 98 %.

$R_f = 0,94$  (na destičce ze silikagelu, zpracované triethylaminem; eluční činidlo: směs chloroformu s acetonem 7:3, obsahující tuhý uhličitán draselný).

IČ spektrum (NaCl):

3350, 1720, 1635, 1140, 1360, 1220, 1150, 1110, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H-NMR}$  spektrum ( $\text{CDCl}_3$ -pyridin- $\text{D}_5$ ):  $\delta$

0,86 (3H, m),  
1,20 (6H, m),  
3,63 (3H, s),  
4,1 (4H, mc),  
4,6 (2H, m).

Hmotové spektrum:

$\text{M}^+ 428$  (<1 %),  
m/o 397 (1),  
386 (3),  
385 (7),  
384 (26),  
366 (5),  
353 (8),  
285 (6),  
271 (18),  
270 (20),  
253 (17),  
252 (8),  
238 (9),  
239 (21),  
237 (8),  
222 (6),  
221 (22),  
209 (7),  
199 (15),  
196 (30),  
195 (18),  
189 (12),  
167 (16),  
143 (100),  
141 (7),  
135 (8),  
133 (7),  
123 (8),  
121 (14),  
111 (52),  
99 (20),  
95 (23),  
91 (9),  
83 (19),  
81 (25),  
79 (28),  
73 (16),  
71 (24),  
55 (48),  
43 (60),  
41 (38).

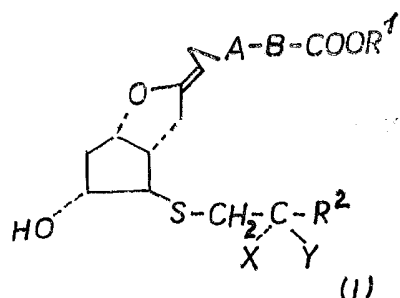
Příklad 4

Příprava sodné soli 13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2

V 0,3 ml methanolu se rozpustí 71 mg (0,138 mmolu) methylesteru 13-thia-13,14-dihydroprostacyklinu-2 a ke vzniklému roztoku se přidají 2 ml 0,1 N vodného roztoku hydroxidu sodného. Reakční směs se pak míchá 24 hodiny při teplotě místnosti. Po lyofilizaci roztoku se získá 76 mg bílé, v záhlaví uvedené sodné soli.

## PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby opticky aktivních nebo racemických derivátů 13-thiaprostacyklinu obecného vzorce I

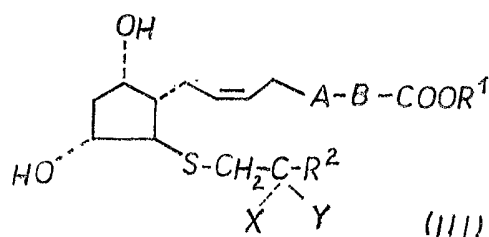


kde

$R^1$  znamená ekvivalent farmaceuticky vhodného kationtu nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

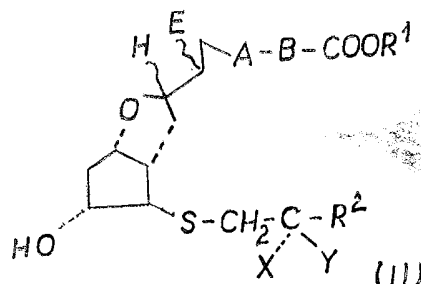
$R^2$  znamená alkylovou skupinu se 4 až 7 atomy uhlíku nebo fenoxymethylovou skupinu,

$-A-B-$  znamená skupinu  $-CH_2-CH_2-$ , jeden ze symbolů X a Y znamená vodík a druhý znamená hydroxyskupinu, nebo X a Y společně znamenají skupinu  $-O-CH_2-CH_2-O-$ , vyznačující se tím, že se derivát 13-thiaprostacyklinu obecného vzorce III



kde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $-A-B-$ , X a Y mají výše uvedený význam, nechá reagovat v přítomnosti zásady s halogenačním činidlem, vzniklý derivát 5-halogen-13-thiaprostacyklinu obecného vzorce II



kde

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $-A-B-$ , X a Y mají výše uvedený význam a

E znamená atom halogenu, se nechá reagovat, v případě, že E znamená atom bromu, po oddělení endoisomeru a v případě, že E znamená atom jodu, v podobě směsi isomerů, s organickou nebo anorganickou zásadou, a popřípadě se ochranná skupina ve významu symbolu X a/nebo Y hydrolyticky odstraní a/nebo se získaný derivát 13-thiaprostacyklinu obecného vzorce I převede ve svou sůl nebo se ze své soli uvolní.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se oxidace provádí působením jodistanu sodného.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že jako halogenačního činidla se používá jodačního činidla.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že se halogenace provádí v přítomnosti uhlíčanů alkalických kovů nebo hydrogenuhlíčanů alkalických kovů elementárním jodem.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se halogenace provádí v aprotickém rozpouštědle.

6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se 5-halogen-13-thiaprostacyklinový derivát obecného vzorce II nechá reagovat s 1,5-diazabicyklo[4,3,0]non-5-enem.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že se reakce provádí v prostředí toluenu při teplotě varu reakční směsi.